

プロジェクト名(タイトル):

共有結合化合物のタンパク質構造への影響についての計算科学研究
Computational study of structure and dynamics of covalent inhibitor bound protein

利用者氏名:

○沖本憲明(1)、平野秀典(1)、大塚教雄(1)

理研における所属研究室名:

(1)生命機能科学研究センター 計算分子設計研究チーム

1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

生体高分子と共有結合を形成する薬物は、Covid-19 関連タンパク質やその他の創薬標的タンパク質の機能を制御する可能性があることから、現在注目されている低分子化合物である。一方、これらの共有結合性薬物は、通常の薬物に比べて反応性が高いことから、標的タンパク質以外にも対しても共有結合を形成し深刻な副作用の引き起こす傾向が強いことも知られている。本研究では、この種の共有結合薬物により機能制御がなされることが知られている IRE1 等のタンパク質を対象に、その薬物結合がタンパク質の構造と運動にどのように影響を与えるのかを調査する。このため、タンパク質-薬物複合体の分子動力学シミュレーションや量子化学計算により調査し、薬物設計の基礎情報を入手する。これらの計算を円滑に行うため、スーパーコンピュータを使用する。

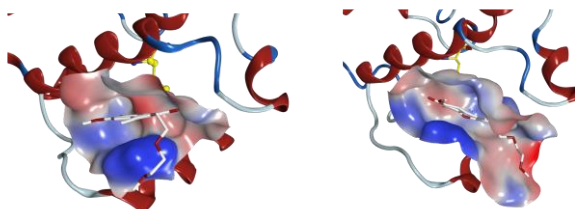
2. 具体的な利用内容、計算方法

IRE1 タンパク質単独と IRE1 タンパク質-低分子共有結合阻害薬の複合体構造を水溶液中での分子動力学シミュレーションを行い、その動体を観察・解析実施した。

3. 結果

IRE1 タンパク質単独、IRE1 タンパク質単独-共有結合阻害薬の分子動力学シミュレーションを実施した。3種類の共

有結合薬についてシミュレーションを実施したところ、薬物とその周辺のアミノ酸残基と連動し、実験的に得られている構造から移動して、いくつかの安定な状態が観察された。



(図1)タンパク質-低分子共有結合阻害薬複合体の実験構造(左)とシミュレーション構造(右)。

4. まとめ

3種の共有結合薬を使用した IRE1 タンパク質-低分子共有結合阻のシミュレーションから、実験構造とは異なるいくつかの安定な結合状態が観察された。また、薬物結合していない IRE1 タンパク質の薬物結合部位は柔軟性が高いことも明らかになった。

5. 今後の計画・展望

今年度までに得られたシミュレーション構造を解析し、薬物設計に適した薬物結合ポケットについて調査する予定である。また、それらの構造について、分子ドッキングによる設計の可能性を調査する予定である。

2022年度 利用研究成果リスト

【ポスター発表】

1. 沖本憲明、平野秀典、藤田茂雄、泰地真弘人「タンパク質-共有結合薬間相互作用の計算科学的研究」第36回分子シミュレーション討論会、東京、2022年12月